

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

009603506

WPI Acc No: 93-297054/199338

XRAM Acc No: C93-131607

Topical compsns. for treatment of cutaneous disorders due to grease skin
e.g. acne, seborrhoea etc. - contain glucose ester, glucose oxidase,
lactoperoxidase, lactoferrin and thiocyanate, providing stable compsn.
until enzymes in skin releases glucose

Patent Assignee: SEDERMA SA (SEDE-N)

Inventor: GREFF D

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Basic Patent:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
FR 2685202	A1	19930625	FR 9116217	A	19911224	A61K-007/48	199338 B

Priority Applications (No Type Date): FR 9116217 A 19911224

Abstract (Basic): FR 2685202 A

Compsns. for dermal application contain a) glucose ester; b) glucose oxidase; c) lactoperoxidase; d) a thiocyanate salt; e) lactoferrin in an appropriate excipient. & Pref. the glucose ester has formula (I) R1-R5 are 1-20C aliphatic chains satd. or unsatd. which may be hydroxylated, and the thiocyanate salt is of Na or K. Pref. the compsn. are formulated as gels, oil-in-water, or water-in-oil emulsions, creams, milks, lotions, pomades, masks, sprays, and sticks. The enzymes and glucose esters may be used in vectored form, i.e. as liposomes, micro- or nano-capsules or vesicles, liquid crystals, and microsponges. The pref. amts. (in mg/kg) are: glucose ester 1-50,000 (esp. 10-5000); glucose oxidase 3-500 (esp. 10-200); lactoperoxidase 10-500 (esp. 50-200); lactoferrin 10-1000 (esp. 50-300); and thiocyanate 10-1000 (pref. 100-500).

USE/ADVANTAGE - Treatment of cutaneous disorders associated with greasy skin, acne, and auxiliary flora which generate malodours. Conventional compsns. contg: an enzyme together with glucose require physical sepn. of these during storage. Use of a glucose ester, rather than glucose itself, renders the compsns. stable until enzymes in the skin liberate the glucose which then reacts with the glucose oxidase.

Dwg.0/0

Title Terms: TOPICAL; COMPOSITION; TREAT; CUTANEOUS; DISORDER; GREASE; SKIN
; ACNE; SEBORRHOEA; CONTAIN; GLUCOSE; ESTER; GLUCOSE; OXIDASE; LACTO;
PEROXIDASE; LACTOFERRIN; THIOCYANATE; STABILISED; COMPOSITION; ENZYME;
SKIN; RELEASE; GLUCOSE

Derwent Class: B04; B05; D16; D21; E13; E34

International Patent Class (Main): A61K-007/48

International Patent Class (Additional): A61K-031/70

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B02C2; B05-A01A; B05-A01B; B05-C05; B07-A02;
B12-A07; D05-A02A; D08-B09A; E07-A02H

Chemical Fragment Codes (M1):

04 M423 M431 M782 M903 P943 Q254 V802 V811

05 M423 M431 M782 M903 P943 Q254 V752

Chemical Fragment Codes (M2):

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 685 202

②1 N° d'enr gistrem nt national :

91 16217

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 7/48, 31/70

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 24.12.91.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SEDERMA (SA) — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Greff Daniel.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 25.06.93 Bulletin 93/25.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire :

⑤4 Nouvelle méthode de traitement pharmaceutique et cosmétique pour la régulation de la séborrhée, d l'acné
et de la flore cutanée.

⑤7 L'objet de l'invention est une méthode de traitement
dermopharmaceutique et cosmétique qui consiste en l'utili-
sation d'un ester de glucose simple, le pentaacétate de glu-
cose ou ses homologues, et d'un système enzymatique
composé de glucoseoxydase et de lactoperoxydase incor-
porés dans les préparations dermatologiques et cosméti-
ques, ce qui permet de réguler la séborrhée et de combat-
tre l'acné et d'autres affections cutanées d'origine
microbienne avec un seul produit.

FR 2 685 202 - A1



La flore cutanée de la peau saine et de la peau endommagée est d'une composition très complexe. La régulation de la séborrhée cutanée, la genèse de l'acné juvénile et sa bactériologie, mais aussi la flore responsable des odeurs corporelles (transformation de la sueur, du sébum) sont
5 autant de domaines de recherche active, mais encore peu éclaircis.

Néanmoins, des produits régulateurs de séborrhée, des produits pharmaceutiques anti-acnéiques (benzoylperoxyde entre autres) et des produits antiperspirants, déodorants
10 sur la base d'un effet bactéricide, existent dans le commerce.

L'utilisation de la lactoperoxydase comme substance antimicrobienne est décrite depuis longtemps. Son emploi dans les compositions dermopharmaceutiques et cosmétiques
15 pour ses propriétés bactéricides au niveau cutané se heurte pourtant à l'obstacle suivant:

L'action de l'enzyme consiste à transférer un atome d'oxygène sur un accepteur comme l'ion chlorure ou l'ion thiocyanate pour le transformer en hypochlorure ou
20 hypothiocyanate, tous deux connus pour leur activité microbicide. Pour ce faire, la lactoperoxydase a besoin d'un apport d'oxygène actif comme on le trouve dans le peroxyde d'hydrogène (substrat naturel de l'enzyme).

Les pommades, crèmes, gels et autres préparations à
25 application topique ne peuvent pas contenir à la fois l'enzyme et son substrat sans que la réaction ait lieu instantanément.

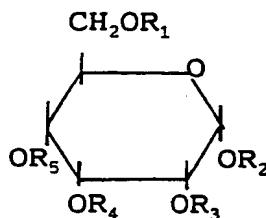
La demande de brevet français n° 86 09166 adresse ce problème et décrit un procédé de conditionnement d'une
30 composition antibactérienne basée sur l'utilisation de la lactoperoxydase, de la lactoferrine (comme supplément à l'activité antimicrobienne) et de l'ion thiocyanate ainsi que d'un donneur d'oxygène (soit glucose+glucoseoxydase, soit peroxyde).

Néanmoins, pour ce qui concerne les applications dermatologiques ou ophtalmologiques, ce brevet insiste bien sur le fait de l'obligation de la séparation physique des deux substances (substrat glucose ou peroxyde et enzyme),
5 soit en proposant deux récipients (flacons, tubes, gélules) séparés, soit en utilisant un récipient spécial à compartiments multiples.

L'objet de la présente invention est la méthode qui consiste en l'utilisation, dans une même préparation (crème, lait,
10 lotion etc.) de l'ensemble du système enzymatique, à savoir glucoseoxydase et lactoperoxydase ainsi que l'ion thiocyanate et la lactoferrine, en plus d'un composé dérivé du glucose, le pentaacétate de glucose ou ses homologues et analogues fonctionnels. Cette combinaison incorporée dans
15 la composition dermopharmaceutique ou cosmétique est stable dans le temps. Le pentaacétate de glucose n'est pas substrat de la glucoseoxydase, n'est donc pas dégradé, il n'est pas hydrolysé dans la préparation. Les enzymes restent ainsi inactives dans le produit. Ce n'est qu'au moment de
20 l'utilisation sur la peau que le processus enzymatique se déclenche. En fait, la peau, y compris les couches supérieures, contient une quantité d'enzymes lytiques extracellulaires (lipolytiques, protéolytiques, glucosidiques) suffisante pour désacétyler le pentaacétate
25 de glucose, le transformant ainsi en substrat pour la glucoseoxydase. La présence de ces enzymes et leur activité a été mise en évidence par les analyses biochimiques récentes. La fonction des glycosidases consiste entre autres à déglycosyler les sphingolipides des couches cornées pour
30 former des céramides.

La glucoseoxydase contenue dans la préparation génère le peroxyde d'hydrogène à partir du glucose, ce peroxyde ainsi libéré in situ sera utilisé par la lactoperoxydase.

D'autres esters de glucose de formule générale :



- où R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 sont des chaînes aliphatiques de 1 à 20 atomes de carbone, ramifiées ou non, saturées ou insaturées, hydroxylées ou non, peuvent être employés, soit seuls, soit
- 5 en combinaison entre eux, la condition essentielle étant leur susceptibilité à l'attaque enzymatique des enzymes naturelles de la peau et/ou des microorganismes résidents sur la peau saine ou atteinte (flore acnéique, flore génératrice d'odeurs).
- 10 Pour mettre en évidence l'efficacité du système, nous avons effectué un test in vivo sur 8 personnes ayant la peau grasse, luisante à tendance acnéique.
- L'application d'une crème contenant 120 mg/kg de lactoperoxydase, 200 mg/kg de lactoferrine, 30 mg/kg de
- 15 glucoseoxydase, 300 mg/kg de thiocyanate de potassium, 1300 mg/kg de pentaacétate de glucose et qsp 1000 g d'excipient, pendant trois semaines sur la peau du visage, matin et soir, conduit à une diminution notable de la séborrhée (mesurée aux méthodes de Sebumètre^R et Sebutape^R) d'environ 30%. Les
- 20 boutons acnéiques s'estompent, la peau devient plus douce, moins grasse et moins luisante.
- Le même effet a été observé lors d'un test utilisant une préparation similaire, mais sans ester de glucose. Dans ce cas le glucose doit être apporté par l'application d'une
- 25 solution à part, une contrainte sévère que la méthode qui est l'objet du présent brevet permet d'éliminer.

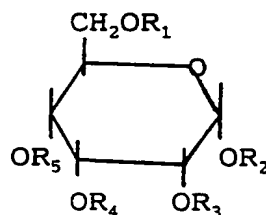
- Dans un test différent, nous avons préparé une lotion hydroglycolique contenant des concentrations doubles de celles citées ci-dessus de chacun des composants actifs. Cette lotion a été utilisée par 10 personnes en application
- 5 quotidienne (matin) par vaporisation sous le bras.
- Une évaluation qualitative de l'apparition de l'odeur caractéristique, en comparaison avec l'aisselle non traitée a permis de mettre en évidence une nette amélioration par l'application de la lotion active. La réaction enzymatique
- 10 de la première étape, à savoir la libération de glucose par les enzymes cutanées ou les enzymes propres des germes présents, se déroule d'une manière suffisamment rapide; les germes responsables de l'odeur axillaire sont sensibles à l'action du système enzymatique décrit.
- 15 Cette méthode est beaucoup plus pratique d'emploi que l'utilisation de deux solutions (de glucose d'abord, d'enzymes ensuite) successives, et elle n'a pas les inconvénients des déodorants bactéricides classiques (irritation, rougeurs).
- 20 Les concentrations d'utilisation des composants actifs utiles peuvent varier de façon à ce que la concentration de glucoseoxydase dans le produit soit comprise entre 3 et 500 mg/kg, préférentiellement entre 10 et 200 mg/kg, la concentration de la lactoperoxydase soit comprise entre 10
- 25 et 500 mg/kg, préférentiellement entre 50 et 200 mg/kg, la concentration de la lactoferrine soit comprise entre 10 et 1000 mg/kg, préférentiellement entre 50 et 300 mg/kg, ... thiocyanate de sodium ou de potassium.. entre 10 et 1000 mg/kg, préférentiellement entre 100 et 500 mg/kg, de
- 30 pentaacétate de glucose ou ses homologues ou analogues ou leur combinaisons..... entre 1 et 50000 mg/kg, préférentiellement entre 10 et 5000 mg/kg .

Ces composants actifs peuvent être employés par l'homme de l'art dans toute formulation dermopharmaceutique et cosmétique, à savoir les gels, émulsions H/E, E/H, crèmes, laits, lotions, pommades, masques, sprays, sticks. Ils
5 peuvent être associés à d'autres composants actifs sans autre limitation que la compatibilité chimique (molécules réductrices ou destructrices du système enzymatique), et peuvent être employés sous forme vectorisée, à savoir dans
10 les liposomes, micro- et nanocapsules, micro- et nanovésicules, cristaux liquides, microéponges.

REVENDICATIONS

1. Compositions dermopharmaceutiques ou cosmétiques destinées au traitement des problèmes cutanés associés à la peau grasse, la peau acnéique et à la flore axillaire génératrice d'odeurs, qui consistent en l'association d'un ou plusieurs esters de glucose, de la glucoseoxydase, de la lactoperoxydase, d'un sel de thiocyanate et de la lactoferrine et d'un excipient approprié.

2. Compositions cosmétiques ou pharmaceutiques formulées et utilisées selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles contiennent de la glucose oxydase, de la lactoperoxydase, un sel de thiocyanate de sodium ou de potassium et un ou plusieurs esters de glucose de formule générale :



où R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont des chaînes aliphatiques de 1 à 20 atomes de carbone, ramifiées ou non, saturées ou insaturées, hydroxylées ou non.

3. Compositions cosmétiques et pharmaceutiques selon la revendication 2 caractérisées en ce qu'elles contiennent également de la lactoferrine.

4. Compositions cosmétiques et pharmaceutiques selon les revendications 2 ou 3, caractérisées en ce que l'ester de glucose choisi soit le pentaacétate de glucose α ou β .

5. Compositions cosmétiques et pharmaceutiques selon les revendications 2 à 4 caractérisées en ce que la concentration de glucoseoxydase dans le produit soit comprise entre 3 et 500 mg/kg, préférentiellement entre 10 et 200 mg/kg, la concentration de la lactoperoxydase soit comprise entre 10 et 500 mg/kg, préférentiellement entre 50 et 200 mg/kg, la concentration de la lactoferrine soit comprise entre 10 et 1000 mg/kg, préférentiellement entre 50 et 300 mg/kg, la concentration du thiocyanate soit comprise entre 10 et 1000 mg/kg, préférentiellement entre 100 et 500mg/kg, la concentration en ester de glucose soit comprise entre 1 et 50000 mg/kg, préférentiellement entre 10 et 5000 mg/kg.

6. Compositions cosmétiques et pharmaceutiques selon les revendications 2 à 5 caractérisées en ce qu'elles sont des gels, émulsions H/E, émulsions E/H, crèmes, laits, lotions, pommades, masques, sprays, sticks.

7. Compositions cosmétiques et pharmaceutiques selon les revendications 2 à 6 caractérisées en ce que les enzymes et les esters de glucose sont employés sous forme vectorisée, à savoir dans les liposomes, les micro-ou nanocapsules, les micro-et nanovésicules, les cristaux liquides, les microéponges.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9116217
FA 466752

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO-A-8 707 838 (SOCIETE BIO SERAE SARL)	1
Y	* le document en entier *	2-7
D	& FR-A-8 609 166	

Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 394 (C-465)(2841) 23 Décembre 1987 & JP-A-62 155 203 (EISAI CO) 10 Juillet 1987 * abrégé *	2-7

A	FR-A-2 596 986 (SEDERMA) * revendications *	1-7

A	WO-A-8 802 600 (POULSEN O.) * abrégé *	1-7

A	GB-A-2 162 063 (OLEOFINA) * revendications 15-18 *	1-7

		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
02 SEPTEMBRE 1992		AVEDIKIAN P.F.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

